

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 60-199832

(43)Date of publication of application : 09.10.1985

(51)Int.Cl.

A61K 47/00

(21)Application number : 59-055649

(71)Applicant : NITTO ELECTRIC IND CO LTD

(22)Date of filing : 22.03.1984

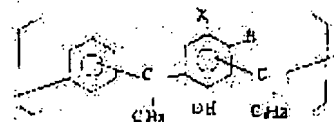
(72)Inventor : SASAKI HIROAKI
HORIUCHI TETSUO

(54) ANTIOXIDATIVE PHARMACEUTICAL PREPARATION FOR EXTERNAL USE

(57)Abstract:

PURPOSE: To prepare the titled preparation minimizing the oxidative decomposition reaction of the drug and the substrate material, by compounding a substrate containing a drug for transcutaneous absorption with powdery polymer having phenolic hydroxyl group.

CONSTITUTION: A substrate containing a drug for transcutaneous absorption (e.g. corticosteroid, analgesic and anti-inflammatory agent, hypnotic sedative, tranquillizer, hypotensive drug, anesthetic, etc.) is compounded with 2×10^{-4} W2wt%, preferably 5×10^{-4} W5 $\times 10^{-1}$ wt% powdery polymer having phenolic hydroxyl group [e.g. the compound of formula (X is OH, methyl, methoxy, etc.; R is H or t-butyl) and having a molecular weight of about 1,000W9,000]. The obtained drug for external use is preferably used in the form of ointment, suppository, poultice, liniment, lotion or tape. A tape is one of extremely desirable drug forms from the viewpoint of the improvement in the effective utility of the drug and the simplicity of application.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of

AP7

rejection]

[Kind of final disposal of application other than
the examiner's decision of rejection or
application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 60-199832

(43)Date of publication of application : 09.10.1985

(51)Int.Cl.

A61K 47/00

(21)Application number : 59-055649

(71)Applicant : NITTO ELECTRIC IND CO LTD

(22)Date of filing : 22.03.1984

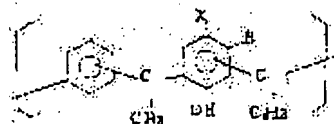
(72)Inventor : SASAKI HIROAKI
HORIUCHI TETSUO

(54) ANTIOXIDATIVE PHARMACEUTICAL PREPARATION FOR EXTERNAL USE

(57)Abstract:

PURPOSE: To prepare the titled preparation minimizing the oxidative decomposition reaction of the drug and the substrate material, by compounding a substrate containing a drug for transcutaneous absorption with powdery polymer having phenolic hydroxyl group.

CONSTITUTION: A substrate containing a drug for transcutaneous absorption (e.g. corticosteroid, analgesic and anti-inflammatory agent, hypnotic sedative, tranquillizer, hypotensive drug, anesthetic, etc.) is compounded with 2×10^{-4} W2wt%, preferably 5×10^{-4} W5 $\times 10^{-1}$ wt% powdery polymer having phenolic hydroxyl group [e.g. the compound of formula (X is OH, methyl, methoxy, etc.; R is H or t-butyl) and having a molecular weight of about 1,000W9,000]. The obtained drug for external use is preferably used in the form of ointment, suppository, poultice, liniment, lotion or tape. A tape is one of extremely desirable drug forms from the viewpoint of the improvement in the effective utility of the drug and the simplicity of application.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of

rejection]

[Kind of final disposal of application other than
the examiner's decision of rejection or
application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑤ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和60年(1985)10月9日

A 61 K 47/00

6742-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑭ 発明の名称 抗酸化性外用製剤

⑯ 特 願 昭59-55649

⑰ 出 願 昭59(1984)3月22日

⑱ 発 明 者 佐々木 廣昭 茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電気工業株式会社内

⑲ 発 明 者 堀内 哲夫 茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電気工業株式会社内

⑳ 出 願 人 日東電気工業株式会社 茨木市下穂積1丁目1番2号

明 細 書

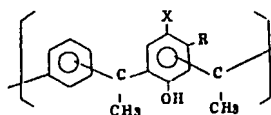
1. 発明の名称

抗酸化性外用製剤

2. 特許請求の範囲

1) 経皮吸収性薬物を含有する基剤に、フェノール性水酸基を有する粉末状高分子物質を配合してなる抗酸化性外用製剤。

2) フェノール性水酸基を有する粉末状高分子物質が次式の繰り返し単位



(但し、Xはヒドロキシル基、メチル基、メトキシ基、ヒープテル基、4-ヒドロキシフェニルイソプロピル基の群より選ばれた一種であり、Rは水素原子又はヒープテル基である。)

からなる分子量が約1000~9000のものである特許請求の範囲第1項記載の抗酸化性外用製剤。

3) 抗酸化性外用製剤の剤型が軟膏剤、坐剤、パップ剤、リニメント剤、ローション剤、テープ剤

の群より選ばれた一種である特許請求の範囲第1項記載の抗酸化性外用製剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は経皮吸収性薬物を経皮的に体内に投与するための外用製剤に関するものであり、該製剤中に含有する薬物及び基剤物質の酸化分解反応を極力防止した抗酸化性外用製剤に関するものである。

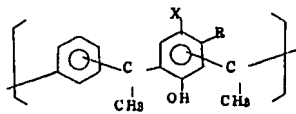
薬物を含有する外用製剤は、その剤型によって基剤物質が親水性軟膏基剤、油脂性軟膏基剤、油状物質、ゴム系高分子物質など多岐に亘って使用されており、更に薬物もヒドロキシル基、カルボキシル基、アミノ基などの活性基の高い官能基を有するものが大半であつて外用製剤の製造時や長期間保存時に上記基剤又は薬物が空気中の酸素、微量の金属化合物、過酸化物、ラジカル等により酸化分解反応を受け、劣化現象や薬物の薬理学的有効含量の低下を招くことが多い。

上記酸化分解反応を防止するために、従来からアミン系酸化防止剤やフェノール系酸化防止剤が

添加使用されており、望ましい効果を発揮する反面、近年重要視されている体内吸収性の問題によって使用を見合わせる傾向にある。

本発明者はかかる実情に鑑み、鋭意研究を重ねた結果、フェノール性水酸基を有する粉末状高分子物質が各種外用製剤に使用される基剤物質及び薬物の酸化分解反応を防止し、且つ多量配合をしても該高分子物質は経皮吸収されないことを見出し、本発明に至ったものである。

即ち、本発明は経皮吸収性薬物を含有する基剤に、フェノール性水酸基を有する粉末状高分子物質を配合してなる抗酸化性外用製剤を提供するものであり、好ましい態様としては該粉末状高分子物質が次式の繰り返し単位



(但し、Xはヒドロキシル基、メチル基、メトキシ基、ヒューチル基、4-ヒドロキシフェニルイソプロピル基の群より選ばれる一種であり、R

キシ基、ヒューチル基、4-ヒドロキシフェニルイソプロピル基の群より選ばれる一種であり、Rは水素原子又はヒューチル基である。)

の分子量が約1000~9000の高分子物質が酸化防止能力、安全性の点で満足しうるものである。該高分子物質は上記繰り返し単位の有するフェノール系酸化防止剤であり、ジビニルベンゼンとのオルト位-アルキル化縮合反応にて高分子量化して体内吸収を起こし難くしたものであり、分子量が4000前後のものが最も抗酸化性を発揮するので好ましく、経皮吸収性薬物を含有する基剤に対して $2 \times 10^{-4} \sim 2$ 重量%、更に望ましくは $5 \times 10^{-4} \sim 5 \times 10^{-1}$ 重量%の範囲で配合する。

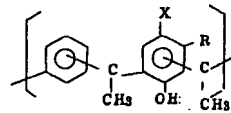
本発明の抗酸化性外用製剤に含有する経皮吸収性薬物は、該外用製剤を外皮又は粘膜部位に適用した際に経皮的に体内に吸収されて薬理学的効果を発揮するものであれば、局所系薬物でも全身系薬物でも良く、例えば

イ) コルチコステロイド類；例えばハイドロコチゾン、プレドニゾン、ベクロメタゾンプロピ

は水素原子又はヒューチル基である。)

からなる分子量が約1000~9000のものを配合した抗酸化性外用製剤である。

本発明の抗酸化性外用製剤に使用するフェノール性水酸基を有する粉末状高分子物質は一般に知られているフェノール系酸化防止剤と同等の作用機構を示すが、高分子量化を図っているために体内吸収を起さず、従って慢性毒性、急性毒性など安全性に関する諸問題に対しても充分安全なものである。このような粉末状高分子物質はフェノール性水酸基を有し、且つ常温で固形状であれば特に制限はないが、配合時の便などから粉末状のものが好ましく、更に好ましくはヒドロキシアニソール、ヒューチルヒドロキノン、ヒューチルフェノール、ビスフェノールA、パラクレゾールなどの構造単位を有する次式の繰り返し単位



(但し、Xはヒドロキシル基、メチル基、メト

オネート、フルメタゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、フルオシノロン、フルオシノロンアセトニド、フルオシノロンアセトニドアセテート、プロピオン酸クロベタゾールなど、

ロ) 鎮痛消炎剤；例えばアセトアミノフェン、メフェナム酸、フルフェナム酸、インドメタシン、ジクロフェナック、ジクロフェナックナトリウム、アルクロフェナック、オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾン、イブプロフェン、フルルビプロフェン、サリチル酸、サリチル酸メチル、β-メントール、カンファール、スリダック、トルメチンナトリウム、ナプロキセン、フェンブフェンなど、

ハ) 催眠鎮静剤；例えばフェノバルビタール、アモバルビタール、シクロバルビタール、ロラゼパム、ハロペリドールなど、

ニ) 精神安定剤；例えばフルフェナジン、テオリタジン、ジアゼパム、フルニトラゼパム、クロロプロマジンなど、

ホ) 抗高血圧剤；例えばクロニジン、塩酸クロニジン、ビンドロール、プロプラノロール、塩酸プロプラノロール、プフラノール、インデノロール、ブクモロール、ニフェジピンなど、

ヘ) 降圧利尿剤；例えばハイドロサイアザイド、ベンドロフルナサイアザイド、シクロペンチアザイドなど、

ト) 抗生物質；例えばペニシリン、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、硫酸フラジオマイシン、エリスロマイシン、クロラムフェニコールなど、

チ) 麻酔剤；例えばリドカイン、ベンゾカイン、アミノ安息香酸エチルなど、

リ) 抗菌性物質；例えば塩化ベンザルコニウム、ニトロフラゾン、ナイスタチン、アセトスルファミン、クロトリマゾールなど、

ヌ) 抗真菌物質；例えばペンタマイシン、アムホテリシンB、ピロールニトリン、クロトリマゾールなど、

ル) ビタミン剤；例えばビタミンA、エルゴカル

シフェロール、コレカルシフェロール、オクトチアシン、リポフラビン酪酸エステルなど、

ヲ) 抗てんかん剤；例えばニトラゼパム、メプロバメート、クロナゼパムなど、

ワ) 冠血管拡張剤；例えばニトロクリセリン、ニトログリコール、イソソルビドジナイトレート、エリスリトールテトラナイトレート、ペンタエリスリトールテトラナイトレート、プロパチルナイトレートなど、

カ) 抗ヒスタミン剤；たとえば塩酸ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、ジフェニルイミダゾールなど、

ヨ) 鎮咳剤；例えばデキストロメトルファン、テルブタミン、エフェドリン、塩酸エフェドリンなど、

タ) 性ホルモン；例えばプロゲステロン、エストラジオールなど、

レ) 抗鬱剤；例えばドキセピンなど、

ソ) その他；例えば5-フルオロウラシル、ジヒドロエルゴタミン、フェンタニール、デスモブレ

シン、ジゴキシン、メトクロフラシド、ドンペリド、スコボラミン、臭化水素酸スコボラミンなど、が挙げられ、これらの薬物は必要に応じて2種類以上併用することが出来る。上記薬物の添加量は目的とする治療及び／又は投与効果によって異なり、薬理学的に有効量が必要であるが、抗酸化性外用製剤中に約0.01～15重量%の範囲が望ましい。

上記経皮吸収性薬物を含有させる基剤は、本発明の抗酸化性外用製剤の主体をなす物質であり、該基剤の選択によって剤型を決定することが出来るが、外用製剤として利用するためには軟膏剤、坐剤、パップ剤、リニメント剤、ローション剤、テープ剤の剤型の群より選ばれた一組を選択することが望ましい。

本発明における軟膏剤としては油脂類、ろう類、炭化水素類などを用いた油脂性軟膏、親水・吸水性軟膏を用いた乳剤性軟膏、マクロゴールなどを用いた水溶性軟膏のいずれを用いてもよく、経皮吸収性薬物及びフェノール性水酸基を有する粉末状

高分子物質と練り合わせる事によって製造することが出来る。

坐剤としてはカカオ脂、マクロゴール、グリセロゼラチンなどの基剤と十分に混和させ、必要に応じて界面活性剤などを添加し、融点が35℃前後の外用製剤とし、低温固化保存をして使用に供する。

パップ剤はゼラチン、セルロースエーテル類、アラビアゴム、合成ゴム、ポリアクリル酸又はその金属塩などを基剤として、経皮吸収性薬物及びフェノール性水酸基を有する粉末状高分子物質と、必要に応じて水を添加して十分に混和したのち、布類などの基布に展延し製造することが出来る。

リニメント剤及びローション剤は、水、エタノールなどの液中に薬物及び粉末状高分子物質を溶液状態で添加し、必要に応じて界面活性剤や懸濁化剤を用いて微細均等状に乳化、若しくは懸濁して液状外用製剤とすることが出来、外皮又は粘膜に塗擦又は塗布して使用する。

テープ剤としては実質的に透湿性を有しないプ

ラスチックフィルム of 如き担持体上に、常温で粘着性を有する高分子物質、例えば天然ゴム系、合成ゴム系、アクリル系、シリコン系などに前述の薬物及びフェノール性水酸基を有する粉末状高分子物質を配合し、必要に応じて粘着付与性樹脂、油状物質、充填剤、経皮吸収促進物質、放出補助物質などの添加剤を配合した粘着剤層を積層して製造することが出来、薬物の有効利用率の向上、簡便さの点で非常に望ましい剤型の1つである。

本発明の抗酸化性外用製剤は以上の如き構成から成るので、フェノール性水酸基を有する粉末状高分子物質の酸化防止効果が、含有する経皮吸収性薬物及び基剤物質の酸化分解及び酸化劣化を抑制し、更に該粉末状高分子物質の優れた特性の1つである生体非吸収性によって毒性などの点に関しても非常に改善された安全性の高い外用製剤が得られるという効果を奏する。

以下に本発明の製造例および実施例を示し具体的に説明するが、何れこれらに限定されるもので

はなく、本発明の技術的思想を逸脱しない範囲で種々の応用が可能である。なお、本文中で部とあるのは重量部を意味する。

製造例1

1ℓのフラスコ内に金属アルミニウム0.8gにバラクレゾール12.7g(0.12モル)、キシレン60mlを加え、水素ガスの発生がなくなるまで攪拌を続け、反応終了後ヒドロキシアニソール50g(0.4モル)、*o*-ブチルヒドロキノン22g(0.13モル)、ビスフェノールA22.8g(0.1モル)、*o*-ブチルフェノール37.5g(0.25モル)、キシレン150mlを加え、更にジビニルベンゼン(純度80%)162g(1モル)を攪拌しながら滴下し、少量のキシレンを加え壁面洗浄を行なった。次に内容温度を125℃に加熱、攪拌を行ない、重合反応を続けながら徐々に140～150℃に昇温し、約2時間反応を行なった。反応終了後、内容温度を60℃以下に冷却し、ジエチルエーテルによって反応生成物を抽出したのち、抽出液を10wt%硫酸水溶液及び飽和食塩水にて洗浄して最後に無

水硫酸ナトリウムで脱水を行なった。

得られた乾燥ジエチルエーテル溶液に沈澱剤として20倍量の*n*-ヘキサンを加え、フェノール性水酸基を有する高分子物質を沈澱させ過分圧後、真空乾燥させて得られた乾燥高分子物質を粉碎してフェノール性水酸基を有する平均分子量約8500の粉末状高分子物質を得た。

製造例2

製造例1にて用いたヒドロキシアニソール、*o*-ブチルヒドロキノン、ビスフェノールA、*o*-ブチルフェノールを全てブチル化ヒドロキシトルエン(2,6-*tert*-ブチル-*p*-クレゾール)に置き換え、製造例1と同様の操作でフェノール性水酸基を有する平均分子量約5800の粉末状高分子物質を得た。

実施例1(軟膏剤)

インドメタシン1部、グリセリン5部、ステアリルアルコール30部、ラノリン64部からなるインドメタシン含有の軟膏基剤100部に対して、製造例1にて得たフェノール性水酸基を有する粉

末状高分子物質0.1部を配合してインドメタシン含有の抗酸化性外用製剤を得た。

実施例2(パップ剤)

サリチル酸モノグリコール5部、ステレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体25部、流動パラフィン17.5部、ポリブテン2.5部、ロジン系樹脂25部、チタン白17.5部、ソルビタンモノオレエート2.5部、水5部からなるサリチル酸モノグリコール含有のパップ剤基剤100部に対して、製造例2にて得たフェノール性水酸基を有する粉末状高分子物質0.5部を配合し、十分に混練したのち、ポリエステル不織布の片面に厚みが150μmとなるように120℃でホットメルト塗工して、サリチル酸モノグリコール含有の抗酸化性外用製剤を得た。

実施例3(ローション剤)

5-フルオロワラシル4.5部、エタノール30部、ラウリル硫酸ナトリウム1.5部、グリセリン5部、水60部からなる5-フルオロワラシル含有のローション剤基剤100部に対して、製造例2にて

得たフェノール性水酸基を有する粉末状高分子物質 0.2 部を溶解したエタノール溶液 10 部を強く攪拌しながら徐々に配合して均一に分散させ、5-フルオロウラシル含有の抗酸化性外用製剤を得た。

実施例 4 (テープ剤)

アクリル酸 2-エチルヘキシルエステル 90 部、アクリル酸 10 部からなる単量体混合物を酢酸エチル溶液下に重合開始剤としてアゾビスイソブチロニトリル 0.2 部添加し溶液重合を行ない、共重合体溶液を得た。

得られた共重合体溶液の固形分 100 部に対してクロニジン 5 部、製造例 1 にて得たフェノール性水酸基を有する粉末状高分子物質 0.1 部を配合して十分に混合したのち、ポリエチレンフィルム of 片面に乾燥後の厚みが 40 μm となるように塗布乾燥してクロニジン含有の抗酸化性外用製剤を得た。

比較例 1 ~ 4

比較例 1 ~ 4 は実施例 1 ~ 4 に対応しており、

各実施例からフェノール性水酸基を有する粉末状高分子物質を除いた以外は全て各実施例と同様の操作を行ない外用製剤を得た。

実施例 1 ~ 4 及び比較例 1 ~ 4 で得られた外用製剤を 40 $^{\circ}\text{C}$ の恒温機内に 6 ケ月間保存し、含有する薬物の分解率を調べた結果を第 1 表に示した。

第 1 表

	薬 物	分解率 ^{※)} (%)
実施例 1	インドメタシン	5
比較例 1		12
実施例 2	サリチル酸モノグリコール	8
比較例 2		17
実施例 3	5-フルオロウラシル	3
比較例 3		7
実施例 4	クロニジン	4
比較例 4		13

※) 分解率は以下の式により算出した。

$$\text{分解率}(\%) = \frac{\text{初期含有量}(\mu\text{g}) - 40^{\circ}\text{C} \times 6 \text{ヶ月保存後の含有量}(\mu\text{g})}{\text{初期含有量}(\mu\text{g})} \times 100$$

また、各実施例及び各比較例にて得られた外用製剤を外皮に適用したところ、疾患の治療に対して各れも充分な薬理効果を示した。

特許出願人

日東電気工業株式会社

代表者 土方 三郎